Über Behandlung subkutaner Entzündung, insbesondere durch Iontophorese mittels konstantem Strom.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Johannes Molenaar,
Medizinalpraktikant.

München 1910.
Kgl. Hofbuchdruckerei KASTNER & CALLWEY, München.

Über Behandlung subkutaner Entzündung, insbesondere durch Iontophorese mittels konstantem Strom.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfasst und einer

Hohen medizinischen Fakultät

der

Kgl. Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Johannes Molenaar,
Medizinalpraktikant.

München 1910.
Kgl. Hofbuchdruckerei KASTNER & CALLWEY, München.

Gedruckt mit Genehmigung der medizin. Fakultät
der Kgl. Bayer. Universität zu München.

Referent: Herr Professor Dr. Edler v. Tappeiner.

EINLEITUNG.

Über die empirisch erprobten Massnahmen bei Entzündungen sind von J. Schäffer*) umfassende experimentelle Untersuchungen nach einer eigenartigen Methode angestellt worden. Diese Methode, die einwandfreie Resultate und klare histologische Bilder liefert, besteht kurz gefasst darin, dass ein wohldosierter, zirkumskripter Entzündungsreiz gesetzt wird durch Einführung imprägnierter Fäden unter die Haut von Versuchstieren. Die Imprägnierung geschieht teils mit chemischen Stoffen, die entzündungserregend wirken, z. B. Argentum nitricum, teils mit Bakterien.

Diese relativ einfache und erfolgreiche Methode spornte dazu an, weitere derartige Versuche zu machen, um manche Punkte aufzuklären, die Schäffer in seinen sonst sehr umfassenden Versuchen offen gelassen hatte, insbesondere auch andere Bakterien als Staphylokokken, mit denen allein Schäffer gearbeitet hatte, zu den Versuchen zu benützen. Ferner hatten seine Versuche mit Jod und Hg-Pflaster zu einen ziemlich negativen Resultat bezüglich des Heilwertes dieser Derivantien bei subkutanen Entzündungen geführt.

---

*) Dr. Jean Schäffer, Der Einfluss unserer therapeutischen Massnahmen auf die Entzündung. Stuttgart 1907.

Es schien daher angebracht, weitere Derivantien zu prüfen. Wir lenkten unser Augenmerk vor allem auf das Senfkataplasma, das anerkanntermassen bei manchen Entzündungsformen, z. B. Pleuritis sicca, gute Dienste leistet.

Endlich schien die Fadenmethode ganz besonders geeignet, die Wirkung des konstanten Stromes auf subkutane Entzündungen zu untersuchen, vor allem in Kombination mit Stoffen, die sich bis zu einem gewissen Grade mittels Strom unter die Haut einführen lassen, ein Vorgang, der als Iontophorese bezeichnet wird. Bei dem hierüber handelnden Abschnitt soll näher auf die Erklärung dieses Vorganges eingegangen werden.

VERSUCHSANORDNUNG.

Im wesentlichen wurde die von Schäffer erprobte Methode beibehalten. Daher kann bezüglich der Details auf diesen verwiesen werden. Als Versuchstiere wurden nur Kaninchen benutzt. Die bakteriellen Entzündungen wurden durch dünne Seidenfäden gesetzt, die 10—15 Minuten in der betreffenden Bouillonkultur gelegen waren. Zu chemischen Entzündungen wurden dünne Katgutfäden verwendet, die vorher $^1/_4$ Stunde in 1proz. Argentum nitricum-Lösung lagen; diese Konzentration erwies sich bei Vorversuchen mit 1- und 5proz. Lösung als durchaus genügend zur Erzeugung eines starken zirkumskripten Infiltrats um den Faden.

Zur Enthaarung von zwei korrespondierenden Hautstellen am Rücken der Tiere benützten wir

sorgfältig bereitetes Kalziumsulfhydrat; nach wenigen Minuten bereits lassen sich die Haare entfernen, und durch gründliches Nachwaschen mit warmem Wasser und folgende Einfettung mit Lanolin kann man Hautschädigungen leicht vermeiden. Am nächsten Tage wurde beiderseits ein imprägnierter Faden unter die Haut gezogen. Nach beendigter Behandlung der einen Seite wurde der kleine Hautbezirk, in dem der Faden lag, beiderseits ovalär umschnitten und bis auf die tiefe Faszie exzidiert.

Zur histologischen Verarbeitung wurden die Hautstückchen ausnahmslos in Alkohol gehärtet und in Paraffin eingebettet. Bei sachgemässer Behandlung liessen sich von allen Präparaten Schnitte von 15 μ Dicke gewinnen, was für unsere Zwecke durchaus genügend ist. Für die Färbung der Gewebe wurde durchweg Hämalaun-Eosin, für die Bakterien die Gramm'sche Färbung benützt. Um bei Vergleichen zwischen behandelter und unbehandelter Seite nicht durch verschiedene Färbungsintensität der Schnitte getäuscht zu werden, speziell bei Bakterienfärbungen, wurden meist Schnitte von behandelter und unbehandelter Seite auf demselben Objektträger aufgeklebt und derselben Färbung ausgesetzt. Auch Schäffer betont die Notwendigkeit gleichmässiger Färbung.

Hier sei nebenbei erwähnt, dass sich bei den ersten zwei Versuchen mit Streptokokken, die im übrigen wegen mangelnder Virulenz der Bakterien als nicht vollständig gelungen zu betrachten sind, doch zwei Befunde Schäffers bestätigt fanden: nämlich einerseits der relativ geringe Einfluss eines in gewöhnlicher Weise aus Pflanzenstoffen hergestellten warmen Kataplasmas, das offenbar zu

schnell abkühlt, und andererseits die Steigerung der entzündlichen Erscheinungen durch eine übertriebene Hitzebehandlung (mit Thermophor). Es wurde daher bei Hitzeversuchen nur noch der Thermophor mit nicht zu hoher Anfangstemperatur (44—46°) benützt.

Die genaue Versuchsanordnung bei der elektrischen Behandlung ist bei dem betreffenden Abschnitt mitgeteilt.

I. Thermische Beeinflussung von Entzündungen.

a) bei chemischer Entzündung durch Argentum nitricum.

Dieser Versuch mit 1proz. Argent. nitric.-Katgutfaden und Thermophorbehandlung sollte hauptsächlich zur Veranschaulichung der von Schäffer erstmalig beschriebenen besonderen Art von Leukozytendegeneration (Schattenbildung) unter dem Einflusse von Wärme dienen. Daher wurde zunächst die Versuchsanordnung nicht variiert. Behandlungsdauer $9^1/_2$ Stunden. Anfangstemperatur zirka 46°. Thermophorwechsel alle zwei Stunden. Bei Exzision der Hautstücke geringe Hämorrhagie unter der Haut, aber keine Blasenbildung; ausserdem sehr starkes Ödem. Histologisch findet man die Epithelschicht auf der behandelten Seite sehr nieder, die Zellkerne scheinbar stark komprimiert, klein und abgeflacht. An einigen Stellen ist das Epithel leicht abgehoben, ganz vereinzelt nekrotisch, d. h. keine Farbe mehr annehmend.

Die Gefässe sind maximal erweitert. Durch das Ödem sind Bindegewebs- und Muskelfasern auseinandergedrängt; das Präparat im ganzen, im Gegensatz zum Epithel, bedeutend breiter als das der unbehandelten Seite. Auf letzterer bilden die Leukozyten ein massiges, zirkumskriptes Infiltrat um den Katgutfaden; ausserdem zahlreiche, offenbar noch zuwandernde Leukozyten diffus im Gewebe und um die Gefässe. Alle sind gut färbbar. Auffallend ist der schon von Schäffer betonte Unterschied in der Stärke des Infiltrats je nach der Lage des Fadens dicht unter dem Epithel oder in grösserer Tiefe.

Auf der behandelten Seite ist kein zirkumskriptes Infiltrat zustande gekommen. Im Gewebe zerstreut, besonders in der Nähe der Gefässe finden sich wohl ziemlich viele Leukozyten; meist sind sie aber blasser gefärbt und zeigen alle Übergänge zu den von Schäffer beschriebenen Leukozytenschatten, die sich auch in grosser Zahl vorfinden. Alle Angaben Schäffers über diese eigenartige Leukozytendegeneration (Aufquellung der Zelle, blassere Tinktion und Auflösung des Kernes, verbunden mit wandständiger Stellung desselben usw.) fand ich bestätigt und kann daher auf diesen verweisen.

b) bei bakterieller Entzündung.

Abgesehen von den zwei schon früher erwähnten Versuchen mit Streptokokken, die wegen mangelnder Virulenz fehlschlugen, wurden zwei weitere Versuche gemacht, einer mit dem wenig viru-

lenten Staphylokokkus citreus und einer mit hochvirulenten Pneumokokken.

1. Staphylokokkus citreus, Bouillonkultur zwei Tage alt, Bakterien reichlich gewachsen, geprüft im hängenden Tropfen mit homogener Immersion. Thermophorbehandlung 11 Stunden lang, darauf 12 Stunden unbehandelt zur Prüfung der Nachwirkung. Anfangstemperatur 44°. Dünne Wattelage zwischen Thermophor und Haut zur Vermeidung von Verbrennung. Dreimaliges Wechseln des Thermophors. Bei Exzision (12 Stunden nach beendeter Behandlung) noch geringes Ödem; dieser sowie der folgende histologische Befund sprechen für die lange Nachwirkung von Hitze.

Die Epithelveränderungen sind im wesentlichen die gleichen wie im vorigen Fall, doch ist die Schädigung geringer. Im übrigen die gewöhnlichen Zeichen des Ödems. Bei der geringen Virulenz des Staphylokokkus citreus findet man auch auf der unbehandelten Seite nur geringe diffuse Leukozytenauswanderung im lockeren Bindegewebe und ein schmales zirkumskriptes Infiltrat um den Faden. Dieses fehlt ganz im behandelten Falle. In der Nähe des Fadens sind zwar Leukozyten in geringer Anzahl zerstreut im lockeren Bindegewebe, aber alle sind blasser gefärbt; dazwischen die Übergangsformen (aufgequollene Zellen mit wandständigem Kern) zu den Leukozytenschatten, und diese selbst relativ zahlreicher noch als im vorigen Falle. Bakterien sind beiderseits nur in verschwindend kleiner Zahl nachweisbar.

2. Pneumokokkus*), Pferdeserumbouillonkultur, 12 Stunden alt, sehr reichlich gewachsen (NB. die Kokken waren erst vor kurzer Zeit durch Tierpassage in der Virulenz erhöht worden). Die Fäden werden in der üblichen Weise $^1/_4$ Stunde lang mit dieser Kultur durchtränkt und dann zwei Tieren unter die Haut eingeführt. Ein Tier bleibt unbehandelt, ein Tier wird behandelt mit Thermophor, am ersten Tag 12 Stunden lang (von $^1/_2$12 bis $^1/_2$12), am zweiten Tag 7 Stunden lang ($^1/_2$12 bis $^1/_2$4 und $^1/_2$5 bis $^1/_2$8). Durch die intensive Behandlung entsteht starke Hyperämie, lebhaftes Ödem und eine kleine Hämorrhagie. Auch das unbehandelte Kaninchen wies schon am Abend des ersten Tages, nach ca. 10 Stunden, an der Fadenstelle Zeichen von Entzündung auf, die am andern Morgen deutlicher und ziemlich ausgebreitet waren: diffuse helle Rötung, Hitze, leichte Schwellung; das Aussehen glich sehr dem eines Erysipels. Wider Erwarten starben beide Kaninchen ungefähr zu gleicher Zeit, ca. 36 Stunden nach der Infektion, nachdem sie am zweiten Tage beide gefiebert hatten (bis 41°). Im Herzblute beider Tiere zahlreiche Pneumokokken.

Bei mikroskopischer Untersuchung findet man im behandelten Falle die Kerne des stark abgeflachten Epithels beinahe überall blasser gefärbt, stellenweise überhaupt keine Farbe mehr annehmend. Unter dem Epithel die Zeichen des Ödems:

---

*) Die Pneumokokken-Kulturen verdanke ich Herrn Dr. Rudolf Schneider, dem auch an dieser Stelle hierfür Dank ausgesprochen sei.

Hautmuskel- und Bindegewebsfasern auseinandergedrängt; letztere erscheinen wie gequollen. Durch die intensive Behandlung ist im Gefässnetz des Coriums an einer Stelle offenbar Stase eingetreten, denn es findet sich um die stark dilatierten und gefüllten kleinen Venen reichliche Diapedese roter Blutkörperchen in das benachbarte Bindegewebe. Diese Schädigung der Gefässwände erstreckt sich indes nicht weit in die Tiefe, und über der Hautmuskelschicht ist die Dilatation der Gefässe nicht viel stärker als beim unbehandelten Kontrolltier, bei dem ebenfalls durch den Entzündungsreiz allein eine starke Gefässerweiterung zu konstatieren ist.

Das Leukozyteninfiltrat zeigt in beiden Fällen grosse Unterschiede. Während sich im unbehandelten Falle ein mässiges zirkumskriptes Infiltrat um die Fadenstelle, dafür aber eine massenhafte diffuse Überschwemmung des ganzen lockeren Bindegewebes mit Eiterkörperchen findet, fehlt diese letztere im behandelten Falle oberhalb der Hautmuskulatur fast ganz. Statt dessen sieht man bei starker Färbung zahlreiche blass gefärbte Übergangsformen mit deutlicher Karyolyse und richtige Leukozytenschatten in grosser Zahl. Auch die wenigen, noch gut färbbaren Leukozyten sind grösser, wie gequollen, im Vergleich zum Kontrollversuch, bei dem übrigens starker Leukozytenzerfall in Form des gewöhnlichen Kerndetritus (gut färbbare Körnchen) nachweisbar ist.

Unterhalb der Hautmuskulatur findet sich auch im behandelten Falle ein reichliches In-

filtrat; doch ist es geringer und lockerer als im unbehandelten Fall und besteht zum grossen Teil aus schlechter färbbaren Zellen nebst zahlreichen sogenannten Übergangsformen mit wandständigem Kern und vielen Schatten. Die Wirkung der Hitzebehandlung lässt sich daher auch bis unter die Hautmuskulatur verfolgen, und im ganzen ist der Behandlungseffekt in bezug auf das Infiltrat sehr erheblich.

Um so auffallender war es, dass im behandelten Falle eine ganz enorme Wucherung der Pneumokokken diffus im Gewebe stattfand, sowohl oberhalb der Hautmuskulatur als ganz besonders dicht darunter, wo die Bakterienwucherung mit Gramm-Färbung schon bei schwacher Vergrösserung als blauer feinkörniger Streifen sichtbar ist. Im Vergleich damit ist die Bakterienentwicklung im unbehandelten Fall, wo offenbar reichlich Phagozytose stattfand, sehr gering. Bemerkenswert ist auch im behandelten Falle die Bakterienentwicklung in den Randpartien der ganz oberflächlichen kleinen Venen des Coriums.

Die Annahme, dass im behandelten Falle die Bakterizidie ganz ausgeblieben ist, möchte ich nicht machen, denn es finden sich bei Gramm-Färbung ausser den reichlich gewucherten, intensiv gefärbten Pneumokokken ausgedehnte Stellen mit kleinen, ganz blass gefärbten, selbst bei starker Vergrösserung gerade noch sichtbaren Pünktchen, offenbar zugrunde gehende Bakterien. Solche Bilder findet man auch im unbehandelten Falle und im behandelten Falle besonders an der Stelle unterhalb der Hautmuskulatur, wo bei Färbung mit Hämalaun-Eosin ein dichteres Infiltrat und reichliche Leukozytendegeneration nach dem Typus der Schattenbildung nachweisbar ist.

Zusammenfassung.

Die Versuche ergaben im wesentlichen eine Bestätigung der Schäfferschen Befunde über die Beeinflussung eines entzündlichen Prozesses durch lokale Hitzebehandlung, wenigstens in bezug auf das Infiltrat: Verhinderung bezw. starke Verringerung desselben unter eigenartiger Degeneration der Leukozyten mit Schattenbildung, die im wesentlichen in Karyolyse unter Beibehaltung der Zellform besteht. Diese Degeneration kommt, wie auch ich glaube, durch die lymphatische Fluxion zustande, denn sie findet sich später bei den Versuchen mit Sinapis wieder, wobei ebenfalls starke seröse Durchtränkung auftritt.

Ob wir aber durch die Herbeiführung starker Hyperämie und Lymphdurchströmung, verbunden mit Leukozytenauflösung, einen lokalen bakteriellen Prozess wirklich günstig beeinflussen, scheint mir sehr zweifelhaft wenigstens für akute Erkrankung mit hochvirulenten, eine diffuse Zellgewebsentzündung verursachenden Bakterien. Der Versuch mit Pneumokokken spricht direkt gegen die Nützlichkeit solcher Prozeduren zum Zwecke lokaler Einwirkung, ganz abgesehen von der erhöhten Gefahr der Bakterienverschleppung in den Kreislauf.

Für Staphylokokken allerdings hat Schäffer keinen schädlichen Einfluss der Behandlung, aber auch keine besonders auffallende deletäre Beeinflussung der Bakterien gefunden, ebenso wie wir bei Staphylokokkus citreus.

Es erhebt sich zuerst die Frage, ob es überhaupt zweckmässig ist, bei hochvirulenten Prozessen Massnahmen zu ergreifen, die den Untergang der Leukozyten beschleunigen. Nach den Versuchen von Pettersson[1]) können allerdings bakterizide Stoffe, von ihm Endolysine genannt, beim Zerfalle der Leukozyten zur Geltung kommen. Darauf würden die am Schluss des Pneumokokkenversuches erwähnten eigenartigen Bakterienbilder hindeuten. Aber dieser Versuch spricht doch mehr dafür, dass der lebende ungeschädigte Leukozyt eine wirksamere Waffe ist gegen virulente Bakterien als Hyperämie, seröse Durchtränkung und dadurch verursachte Leukozytenauflösung, die die Vermehrung der Pneumokokken ausserordentlich begünstigt haben. Die grosse Bedeutung des ungeschädigten lebenden Leukozyten erhellt auch aus den bekannten Untersuchungen von Gruber und Futaki[2]) und neuerdings von Schneider[3]), der nachwies, dass die Leukozyten bakterizide Stoffe weniger beim Zugrundegehen als vielmehr durch vitale, sekretorische Tätigkeit abgeben; er hat diese sogenannten Leucine als das wirksame bakterizide Prinzip der entzündlichen Ödemlymphe speziell im Unterhautzellgewebe angesprochen.

Nachdem wir die erste Frage bezüglich Zweckmässigkeit der Auflösung der Leukozyten bei akuten, infektiösen Prozessen negiert haben, kommen wir zur Beurteilung der durch die Hitzebehandlung erzielten Verstärkung der serösen Durchtränkung der Gewebe, wodurch mehr bakterizide Substanzen des Serums möglicherweise zugeführt wür-

den. Gegen eine günstige Beeinflussung akuter Prozesse in dieser Richtung sprechen die Versuche von Rolly und Meltzer[4]). Diese Autoren haben zwar die vermehrte Produktion von spezifischen Antikörpern, Agglutininen und Bakteriolysinen, unter dem Einflusse allgemeiner Erwärmung nachgewiesen, haben aber ausdrücklich betont, dass zu dieser erhöhten Produktion ein längerer Zeitraum nötig ist, bei allmählicher Steigerung der vergiftenden Bakteriendosen. Wurde gleich die tödliche Dosis von Pneumokokken injiziert, so kam der günstige Einfluss der Erwärmung nicht zur Wirkung. Der Alexingehalt des normalen Blutes wurde durch Erwärmung nicht beeinflusst. Demnach können bei einem akuten, erst kurze Zeit bestehenden virulenten Prozess, den man lokal durch Hitze beeinflussen wollte, die spezifischen Antikörper nicht zur Wirkung kommen, da sie noch nicht genügend gebildet sind, das Alexin des normalen Serums aber genügt nicht zur Zerstörung hochvirulenter Keime. Diese werden vielmehr in dem ödematösen Gewebe sich besser entwickeln können, wie unser Versuch zeigt.

Nach alledem scheint mir daher der Wert dieser Therapie weniger in ihrem Einfluss auf die Bakterien zu liegen, als vielmehr in der Möglichkeit, die oft im Übermass erfolgende Auswanderung von Eiterkörperchen und den folgenden Gewebezerfall einzuschränken, besonders bei subakuten umschriebenen Entzündungen durch wenig virulente Bakterien, mit deren Vernichtung der Körper mit Hilfe der Phagozytose schon allein in der Hauptsache fertig geworden ist. Die Wirkung

der Leukozyten ist mit der Phagozytose aber nicht erschöpft. Sammeln sie sich in grösserer Menge an, so üben sie bei ihrem folgenden Zerfall einen schädigenden Einfluss auf das Gewebe aus.

Aus neueren Untersuchungen besonders von Müller und Jochmann[5]) ergibt sich, dass der Gewebszerfall in Abszessen hauptsächlich durch die proteolytischen Fermente der polymorphkernigen Leukozyten verursacht wird. Dieselben Autoren haben auch im normalen Blutserum und Plasma ein Antiferment nachgewiesen, das die eiweisslösende Wirkung aufhebt.

Darauf haben Müller und Peiser[6]) eine neue Behandlungsmethode aufgebaut, die durch Ausspritzung einer Abszesshöhle mit dem Serum des betreffenden Individuums, oder mit hochwertigem Antifermentserum, eine Einschränkung des Gewebszerfalles und der übermässigen Eiterung anscheinend mit gutem Erfolg herbeiführt, wenigstens bei umschriebenen Eiterungen.

Diese Autoren halten auch die vermehrte Zuführung von Antiferment in dem serös durchtränkten Gewebe für einen wesentlichen Heilfaktor bei der Bierschen Stauung.

Es wäre möglich, dass unsere thermische Behandlung auch nur eine derartige modifizierte Antifermentbehandlung ist. Durch die starke Hyperämie und seröse Durchtränkung des ganzen Gewebes wird das normalerweise im Serum vorhandene Antiferment immer neu und in genügender Menge zugeführt, um die proteolytische Wirkung der Leukozyten aufzuheben. Während so einer-

seits der Gewebszerfall und somit auch die Bildung toxischer resorbierbarer Zerfallsprodukte gehemmt wird, wird wahrscheinlich andererseits die Rückresorption vieler zur Phagozytose nicht mehr benötigten Eiterkörperchen, durch ihre Auflösung infolge der serösen Durchtränkung erleichtert und so in geeigneten Fällen zur Verhinderung der Abszessbildung beigetragen.

Resümee: Die lokale Hitzebehandlung ist nicht geeignet, eine durch hochvirulente Bakterien akut entstandene diffuse Entzündung zu coupieren; sie ist vielmehr auf gutartige subakute und chronische Prozesse als zerfallhemmendes und resorptionsbefördernde Mittel zu beschränken.

II. Chemische Beeinflussung von Entzündung durch Allylsenföl.

Dieser Körper wurde gewählt, da Schäffer dies viel verwendete Mittel unberücksichtigt liess, während die sonst meist gegen Entzündung verwendeten Mittel von ihm geprüft waren.

a) Wirkung auf bakterielle Entzündung (schwach virulent).

Staphylokokkus citreus-Bouillonkultur, mehrere Tage alt, sehr angereichert; Fäden in üblicher Weise durchtränkt und unter die Haut gezogen. Auf einer Seite Behandlung 24 Stunden lang mit gewöhnlicher Charta sinapisata. Im ganzen fünf Applikationen je $^1/_4$ Stunde lang mit mehrstündigen Zwischenpausen; bereits sechs Stunden nach

Beginn der Behandlung lebhaftes Ödem, das noch zunimmt. Dagegen Hyperämie gering.

Das Epithel ist auf der behandelten Seite stark komprimiert, die Zellkerne klein, abgeflacht, intensiv die Farbe annehmend. Eine Epithelschädigung ist nicht nachweisbar.

Zeichen starken Ödems bis zur Hautmuskulatur hinunter, besonders auch dicht unter dem Epithel im Corium. Die Bindegewebsfasern sind oberhalb der Hautmuskelschicht stark auseinandergedrängt. Die Gefässe sind auffallenderweise wenig erweitert.

Das zirkumskripte Leukozyteninfiltrat um den Faden ist bei der geringen Virulenz des Staphylokokkus citreus auch auf der unbehandelten Seite gering; noch viel spärlicher aber, teilweise auch ganz fehlend auf der behandelten Seite. Die Bakterienentwicklung ist beiderseits ganz minimal.

Dagegen findet man auf der behandelten Seite reichliche Leukozytenemigration dicht unter dem Epithel in seiner ganzen Ausdehnung, vielleicht verursacht durch positiv chemotaktische Wirkung des Allylsenföls. Diese Leukozyten sind aber fast alle blasser gefärbt, ausserdem zahlreiche Übergangsformen mit Zeichen von Karyolyse und sehr reichlich Leukozytenschatten. Da sich solche Leukozytenschatten und Übergangsformen auch tiefer im Gewebe, über der Hautmuskulatur um den Faden herum finden, bin ich geneigt, ihr Zustandekommen nicht dem an der Oberfläche wirkenden Allylsenföl zuzuschreiben, sondern der ödematösen Durchtränkung des Gewebes, was mit der Ansicht Schäffers übereinstimmt.

b) Wirkung auf chemische Entzündung.

1. Langdauernde, milde Behandlung: 1proz. Argentum nitricum-Katgutfaden; eine Seite behandelt 22 Stunden lang von 12 bis 10 Uhr andern Tages. Drei Applikationen von Charta sinapisata je 20 Minuten lang um 12 Uhr mittags, $^1/_2$6 Uhr abends und $^1/_2$11 Uhr nachts. Sechs Stunden nach Beginn der Behandlung bereits mässiges Ödem. Dieses ist auch histologisch nachweisbar in der Tiefe sowohl wie dicht unter dem Epithel, das mässig komprimiert erscheint. Die Blutgefässe sind gegenüber der Kontrollseite nicht erweitert. Entsprechend der weniger intensiven Behandlung ist die diffuse Leukozytose dicht unter dem Epithel viel geringer als im vorigen Fall; aber auch hier einzelne Schattenbildungen und Übergangsformen. Zahlreicher finden sich solche zerstreut im tiefer liegenden Bindegewebe zwischen den reichlichen, gut gefärbten Leukozyten. An korrespondierenden Stellen ist das zirkumskripte Infiltrat auf der behandelten Seite kaum halb so stark als auf der unbehandelten.

2. Kurzdauernde, starke Behandlung: 1proz. Argentum nitricum-Katgutfaden; eine Seite behandelt 9 Stunden lang. Dreimalige Applikation von frisch bereitetem, in dicker Schicht aufgelegtem Senfbrei je $^1/_2$ Stunde lang. Dazwischen $2^1/_2$stündige Intervalle. Schon nach drei Stunden deutliches Ödem bemerkbar.

Histologisch findet man entsprechend der intensiven Behandlung starkes Ödem bis herunter

zur Hautmuskulatur, deren Fasern allerdings, wie auch in den beiden andern Versuchen, nur wenig auseinandergedrängt erscheinen. Von den Gefässen zeigen nur die Venen eine geringe Erweiterung. Das Epithel der behandelten Seite ist (im Vergleich zur unbehandelten, wo die Epithelschicht auch sehr schmal ist) mässig abgeflacht; dicht darunter starkes Ödem mit Auseinanderdrängung der Bindegewebsfasern; dazwischen nicht sehr zahlreiche Leukozyten mit relativ vielen Übergangsformen und einzelnen wohl charakterisierten Leukozytenschatten. Letztere sind aber im tieferen Bindegewebe, wo im übrigen reichliche Leukozytose, nicht mehr nachweisbar. Das Infiltrat um den Faden ist wesentlich geringer, etwa halb so gross als auf der unbehandelten Seite und mehr diffus.

Kurz angefügt sei hier, dass auch mit Alkoholumschlägen ein Versuch gemacht wurde nach den Angaben Schäffers, der die gleichen Resultate brachte, die jener schon mitgeteilt hat.

Zusammenfassung:

Die drei Versuche zeigen übereinstimmend, dass Senfkataplasmen starkes lokales Ödem hervorrufen bei geringer Alteration der Epidermis, wenn nicht übermässig behandelt wird. Ich fand dabei die von Schäffer bei den Spiritusumschlägen gemachte Beobachtung bestätigt, dass starkes Ödem nicht immer mit entsprechender Hyperämie einhergeht; denn letztere war in allen drei Fällen

gering. Dies war sehr auffallend, da doch beim Menschen durch Sinapismen meist starke Hautrötung hervorgebracht wird. Diese auch hier fehlende Koinzidenz zwischen Hyperämie und Ödem bestärkt die auch von Schäffer gemachte Annahme einer selbständigen Beeinflussung der Lymphzirkulation durch eigene nervöse Apparate.

Bemerkenswert ist die Leukozytenansammlung unter dem Epithel, die bei länger dauernder Behandlung zunimmt. Sie ist zweifellos eine Folge leukotaktischer Einwirkung des Allylsenföls. Das Wesentliche an der ganzen Behandlung scheint nun die zugleich einsetzende Wiederauflösung der angelockten Leukozyten zu sein, unter dem Einfluss des gleichzeitig gesetzten Ödems. Dieses bewirkt Karyolyse und Schattenbildung und damit zugleich Minderung des Infiltrats.

Demnach wirkt Senfkataplasma ähnlich wie Alkoholumschläge und lokale Hitze, nur weniger hochgradig, und kann als resorptionsbeförderndes Mittel gelten bei gutartigen, subakuten Entzündungsprozessen, im Sinne der bei den Hitzeversuchen gemachten Ausführungen.

III. Elektrische Beeinflussung von Entzündung.

(Iontophorese mittels konstantem Strom.)

Trotzdem seit langem bekannt ist, dass die Vorgänge beim Durchleiten eines konstanten Stromes durch einen flüssigen Leiter in einer Wanderung der dissoziierten Ionen bestehen, ist doch erst in den letzten Jahren eine therapeutische Massnahme aufgeklärt worden, die darin gipfelt, dass man chemische Stoffe mittels Strom unter die Haut einführt, — und die früher als Kataphorese bezeichnet wurde.

Frankenhäuser[7]) und Leduc[8]) kommt vor allem das Verdienst zu, diese Kataphorese erklärt zu haben. Es handelt sich nämlich hierbei um eine Ionenwanderung, und zwar in dem Sinne, dass die positiv geladenen Ionen (H- bezw. Metallionen) vom positiven Pole (Anode) abgestossen und somit von der Anode aus in die Haut gedrängt werden, während die negativ geladenen Ionen (Säure-Radikale) vom negativen Pol abgestossen werden und somit von der Kathode aus in den Körper einzuführen sind. Bei Stoffen, die nicht elektrisch dissoziierbar sind, ist somit die Möglichkeit einer Kataphorese ausgeschlossen. Da es sich somit um eine Ionenwanderung handelt,

führte Frankenhäuser den Namen Iontophorese ein.

Auf Grund von Versuchen, bei denen die Einführung von Eosin auch dann gelang, wenn zuerst Strom durchgeleitet und dann erst Eosin auf die Haut gebracht wurde, wiesen Jodlbauer und Jamada[9]) darauf hin, dass das Wesentliche der Iontophorese nicht das Hineindrängen der Ionen ist, sondern in der durch den Strom bedingten Reaktionsveränderung der Haut besteht; denn die im Innern des Organismus auftretende Ionenwanderung führt zur Anhäufung von Anionen an der Anode, die nach Abgabe ihrer elektrischen Ladung Säure bilden, und von Kationen an der Kathode, die nach Abgabe ihrer Ladung Hydroxyde bilden.

Wie dem auch sei, an der Möglichkeit, durch konstanten Strom selbst kompliziert zusammengesetzte Moleküle, wenn sie nur dissoziierbar sind, durch die Haut einzuführen, ist nicht zu zweifeln, wie zahlreiche Versuche bewiesen haben; so konnte Leduc durch Einführung des elektropositiven Strychnin von der Anode aus Kaninchen töten, während die Einführung von der Kathode aus natürlich nicht gelang.

Da ferner Jodlbauer und Jamada bei ihren oben erwähnten Versuchen gezeigt haben, dass man die Ionen bis in relativ beträchtliche Tiefe einführen kann (das Eosin drang bis zur Muskelschicht vor), so wäre somit theoretisch die Möglichkeit gegeben, bei subkutaner Entzündung durch Ioneneinführung therapeutisch zu wirken.

Aus der praktischen Erfahrung heraus sind darüber schon zahlreiche gute Resultate berichtet,

besonders bei Hautkrankheiten. Leduc erwähnt auffallende Erfolge, ohne genauer darüber zu berichten.

Neuerdings hat G. J. Müller[10]) gute Erfolge bei chronischer Urethralblennorrhoe gesehen, durch Einführung von Silberionen von der Anode aus bei 10 MA Stromstärke und 15 Minuten Sitzungsdauer; dabei diente ein Silberstäbchen als Anode. Sein Versuch, Zink in dieser Weise einzuführen, scheiterte wegen der zu starken Reizwirkung.

Der allgemeinen praktischen Anwendung dieser Methode steht eben vorläufig unsere mangelhafte Kenntnis von der örtlichen Wirkungsweise der zahlreichen, therapeutisch möglicherweise in Betracht kommenden Ionen entgegen, was auch Leduc zugegeben hat. Hierin durch Experiment vielleicht einen kleinen Schritt vorwärts zu kommen, war der Zweck dieser Arbeit.

Zunächst war es natürlich von Interesse, die Beeinflussung der Bakterien durch den Strom ausserhalb des Körpers zu kennen. Darüber haben Schatzkij[11]) und vor mehreren Jahren bereits Krüger[12]) experimentell gearbeitet. Letzterer fand, dass Bakterienkulturen bei unpolarisierbaren Elektroden, also bei Ausschluss der Polarisation, keine Schädigung ihrer Virulenz durch den Strom aufwiesen; kam die Polarisation aber zur Wirkung, also bei einfacher Durchleitung des Stromes durch die Bouillonkulturen, so fand er Abtötung in verschieden langer Zeit, je nach der Stromstärke. Zeit und Stromstärke waren dabei umgekehrt proportional; während z. B. bei 250 MA zwei Stunden

zur Abtötung virulenter Pneumokokken genügten, waren bei 20 MA dazu 24 Stunden nötig. Schatzkij fand bei 30 MA eine Abschwächung von Mikroben schon in kürzerer Zeit (2 Stunden). Der deletäre Einfluss des Stroms auf Mikroben war somit erwiesen. Es galt zu zeigen, ob er sich auch im Körper geltend macht.

VERSUCHSANORDNUNG.

Da die schädliche Wirkung höherer Stromstärken auf die Gefässe und damit auf die natürliche Ernährung des Gewebes möglichst vermieden werden sollte, entschieden wir uns für geringe Stromstärke (5—7 MA). Somit ergab sich, nach der von Krüger betonten Relation zwischen Stromstärke und Zeit, die Notwendigkeit einer langen Versuchsdauer, wenn, wie wir wünschten, ein möglichst deutlicher Effekt auf die Bakterien zustande kommen sollte. Demnach war die Behandlungsdauer meist 7—9 Stunden, einmal bis 10 Stunden.

Es wurden Versuche mit Staphylokokken und Pneumokokken gemacht; bei ersteren wurde für jeden Versuch ein Kaninchen benutzt, dem an drei Stellen Fäden eingeführt wurden: an der Anode, der Kathode und der unbehandelten Kontrollstelle. Bei den Pneumokokken wurde für Anode und Kathode je ein eigenes Kaninchen benutzt, ausserdem ein Kontrolltier unbehandelt gelassen, in der Erwartung, eine Verzögerung des Todes der behandelten Tiere gegen das Kontrolltier zu erzielen. Daher wurden auch bei den Pneumokokkenver-

suchen die Hautstückchen nicht gleich nach Beendigung der Behandlung herausgeschnitten, wie dies bei den Staphylokokkenversuchen geschah, sondern der Tod der Tiere abgewartet.

Die Stromzuführung geschah sehr einfach durch ca. 10 qcm grosse Platinelektroden und getränkte Wattebäusche. Bei den Pneumokokkenversuchen, bei denen für Anode und Kathode ein eigenes Kaninchen benutzt wurde, wurden beide Tiere in denselben Stromkreis eingeschaltet. Zur Tränkung der Wattebäusche wurden 1 proz. Lösungen von Jodkali, Jodnatrium und Kochsalz benützt. Dabei dringen also J und Cl von der Kathode aus in die Haut, K und Na aber von der Anode aus. Der leitende Gedanke war, zu prüfen, ob das auch bei innerlicher Anwendung (Lues!) erprobte Antiparasitikum Jod auch bei der Iontophorese sich als solches bewähren würde. Na Cl wurde nur einmal zum Vergleich benützt.

Zur Vermeidung der Anhäufung von freiem Jod bezw. Alkali in den Wattebäuschen an der Anode bezw. Kathode wurden die Wattebäusche öfter gewechselt ($^1/_2$ stündlich), wenigstens in den späteren Versuchen; dadurch kann man den störenden Einfluss der Jodtinktion an der Anode und die Hautverätzung an der Kathode herabmindern.

VORVERSUCHE.

Es wurden zwei Vorversuche mit physiologischer Kochsalzlösung angestellt, um den Einfluss des Stromes auf die Leukozyten bezw. auf ein Infiltrat zu studieren. Dieses wurde in beiden

Fällen durch 1proz. Argent. nitricum-Katgutfäden hervorgerufen.

Behandlungsdauer 9 bezw. 6 Stunden. 5 MA Stromstärke.

Da Gefässschädigungen in beiden Fällen nicht auftraten, war das Resultat übereinstimmend: ein Unterschied zwischen Anode und Kathode in der Anzahl der um den Faden angesammelten Leukozyten ist kaum zu konstatieren, nur ist in beiden Fällen das Leukozyteninfiltrat an der Kathode lockerer, dafür aber breiter als an der Anode, wo es den Faden dicht umschliesst; ich möchte das als eine Wirkung der bei der Kataphorese auftretenden Wasserverarmung an der Anode deuten, die auch bei einem andern Versuch in geringem Grade schon makroskopisch in Erscheinung trat. — Das Färbeverhalten der Leukozyten zeigte nichts Besonderes.

Auffallend waren die Epithelveränderungen an Anode und Kathode, die bei allen Versuchen ziemlich gleichartig, nur je nach Behandlungsdauer usw. verschieden intensiv waren. Das Gemeinsame sei daher hier besprochen. Ganz allgemein findet man starke Schädigung an der Kathode, geringe an der Anode. Die Alkalianhäufung an der Kathode wirkt offenbar sehr deletär. Daselbst trat fast in allen Fällen eine, schon makroskopisch als graugrüne Verfärbung sichtbare Nekrose auf, die bald mehr, bald weniger ausgedehnt war; oft war auch das Epithel der in die Tiefe greifenden Haarbälge nekrotisch. Unter dem nekrotischen Epithel fand sich meist ein demarkierender Leukozytenstreifen. Schön liess sich in einigen Fällen der Übergang vom gesunden zum nekrotischen Epithel verfolgen: die Epithelschicht wird allmählich flacher, die Zellen zugleich blasser färbbar; zugleich be-

ginnt eine allmählich stärker werdende Leukozyteninfiltration unter dem Epithel, stellenweise auch im Epithel selbst zwischen germinativer Schicht und Hornschicht, die leicht abgehoben ist. Bald sind Infiltrat und Epithel nicht mehr differenzierbar. Mit fortschreitender Schädigung geht die ganze Schicht zugrunde und es restiert ein nekrotischer, homogen gefärbter Streifen, der durch einen Leukozytenwall vom gesunden Gewebe abgegrenzt ist. —

An der Anode besteht die allen Fällen gemeinsame geringe Schädigung in starker Verdünnung der Epithelschicht mit Abflachung der Kerne; stellenweise findet sich blassere Färbung derselben, nur ganz vereinzelt Nekrose. Unter dem meist gut erhaltenen Epithel tritt in vielen Fällen eine nicht sehr dichte, auf einzelne Stellen beschränkte Leukozytenansammlung auf; diese ist meist gering, reicht nicht weit in die Tiefe und kann auch ganz fehlen.

a) Versuche mit Staphylokokken.

Es wurden hierzu virulente Bouillonkulturen von Staphylokokkus aureus haemolyticus verwendet.

1. Jodkaliwattebausch an Anode und Kathode. Einführung von drei Fäden unter die Haut: an Anode, Kathode und Kontrollstelle. 6 MA Stromstärke. Behandlungsdauer 8 Stunden ($^1/_2$12 bis $^1/_2$8). An der Anode alsbald reichliche Jodausscheidung und allmählich Jodtinktion der Haut. Bei Exzision Haut an der Anode ziemlich trocken, wasserarm, an der Kathode sukkulenter (NB. die Unterschiede im Wassergehalt traten bei den andern Versuchen nicht so deutlich in die Erscheinung).

Histologisch finden sich die gewöhnlichen Epithelveränderungen.

Die Gefässe, Arterien und Venen, sind prall gefüllt; an zahlreichen grösseren und kleineren Venen Diapedese nachweisbar, die stellenweise das ganze Bindegewebe und die Zwischenräume der Muskelfasern mit Blutkörperchen erfüllt. Das ganze Bild macht den Eindruck hochgradiger Stase der Venen mit Thrombose, sowohl an der Kathode wie ganz besonders an der Anode.

Nur in der Nähe der Venen findet sich ganz geringer Leukozytenaustritt ins Gewebe. Ein umschriebenes Infiltrat um den Faden ist an Anode und Kathode gänzlich ausgeblieben. An der Kontrollstelle dagegen starkes zirkumskriptes Infiltrat, sowohl oberhalb wie ganz besonders unterhalb der Hautmuskulatur. Daselbst sind bei Gramm-Färbung um den Faden nur mehr wenig Bakterien zu erkennen, die meist schlecht gefärbt und klein, als in den Leukozyten eingeschlossen, erkennbar sind. Zwischen den Fadenmaschen liegen einige kleine Bakterienkolonien.

An Anode und weit mehr noch an der Kathode aber mächtige Koloniebildung rings um den Faden und zwischen seinen Maschen. Von da sind die Bakterien im lockeren Bindegewebe über und unter der Hautmuskulatur weit fortgewuchert. Im ganzen ist die Bakterienentwicklung an der Kathode noch viel stärker als an der Anode; auch die Färbung ist dort intensiver.

Diese enorme Vermehrung der Bakterien im Vergleich zur Kontrollstelle führe ich zurück auf das Ausbleiben der Leukozytenemigration und

diese wieder auf eine frühzeitig eingetretene Thrombose in den Venen an Anode und Kathode.

2. Wiederholung des vorigen Versuchs; Jodkali-Wattebausch; drei Fäden: Anode, Kathode, Kontrollstelle. Behandlungsdauer 10 Stunden ($^3/_4$10 bis $^3/_4$8). 6 MA Stromstärke. Eine stärkere Jodtinktion der Haut an der Anode wird durch öfteres Wechseln der Bäusche vermieden.

Von dem histologischen Befund ist bemerkenswert, dass sich an der Kathode trotz starker Epithelschädigung nur eine geringe Beeinflussung der Gefässe findet. Etwas deutlicher ist die Gefässalteration an der Anode, welche Erscheinung fast in allen Versuchen zu beobachten ist; bei der Anode Zeichen beginnender Stase: geringe Erweiterung der kleinen Hautvenen, auch einiger tiefer liegender, grösserer Venen. Diapedese ist noch nirgends eingetreten.

Da bei sonst gleicher Versuchsanordnung in diesem Falle sogar länger behandelt wurde als im vorigen, trotzdem aber die Gefässe bedeutend weniger geschädigt sind, scheint die Vulnerabilität der Gefässe dem Strom gegenüber starken individuellen Schwankungen unterworfen zu sein; auch scheint sie nicht von der Epithelschädigung abhängig zu sein.

Die diffuse Leukozytose und das zirkumskripte Infiltrat um den Faden sind an der Anode, oberhalb der Hautmuskulatur, bedeutend geringer als an der Kontrollstelle; unterhalb der Hautmuskulatur ist kein deutlicher Unterschied mehr nachweisbar.

Die Kathode verhält sich in bezug auf Leukozytenemigration wie die Kontrollstelle.

Die Bakterienentwicklung ist an der Kathode am stärksten: Koloniebildung um den Faden und zwischen seinen Maschen; etwas geringer an der Kontrollstelle.

An der Anode aber nur ganz wenige Bakterien nachweisbar sowohl oberhalb wie unterhalb der Hautmuskulatur; die Bakterien sind auch alle sehr blass gefärbt und klein.

3. Chlornatrium-Wattebausch. Drei Fäden: Anode, Kathode, Kontrollstelle. 6 MA Stromstärke. Behandlungsdauer 7 Stunden ($^1/_2$1 bis $^1/_2$8). An der Anode leichter Chlorgeruch. In diesem Falle ist auch an der Anode eine partielle Epithelnekrose eingetreten, ausgehend von einem schon vorher vorhandenen kleinen Defekt.

Die Gefässe zeigen nichts Besonderes; Stase ist nicht nachweisbar. Daher ist die Leukozytenauswanderung an Anode und Kathode ebenso stark wie an der Kontrollstelle, ebenso das Infiltrat um den Faden. Auch die Bakterien verhalten sich überall ziemlich gleich. Überall gute Phagozytose; jedoch auch hier an der Kathode etwas stärkere Vermehrung.

b) Versuche mit Pneumokokken.

1. Versuch mit Jodkali-Wattebausch. Drei Kaninchen: Anode, Kathode, Kontrolle. 7 MA Stromstärke. 8 Stunden Behandlungsdauer ($^1/_2$12 bis $^1/_2$8). Am Schlusse der Behandlung an der Anode mässige Jodtinktion. Das Kontrolltier zeigt

am zweiten Tage an der Fadenstelle erysipelartige Entzündung; diese fehlt noch beim Kathoden-Tier, wo sie sich erst am dritten Tage leicht bemerklich macht. An der Anode ist die Hautfärbung durch die leichte Jodtinktion verdeckt. Kontroll-Tier und Anoden-Tier starben kurz nacheinander ca. 31 Stunden nach der Infektion. Das Kathoden-Tier lebt weitere 19 Stunden (gestorben nach 50 Stunden). Alle drei Tiere haben Pneumokokken im Herzblut.

Histologisch findet sich als Besonderheit an der Anode eine reichliche Leukozyteninfiltration unter dem Epithel, in Form eines unter dem Epithel sich erstreckenden schmalen blauen Streifens. Die Leukozyten zeigen meist körnigen Zerfall. Dieses zusammenhängende Infiltrat, das sich in geringerem Grade auch im folgenden Fall findet, aber nur angedeutet in früheren Fällen, ist wohl durch die Jodtinktion an der Anode zu erklären, die in diesem Falle eben länger (noch ca. 22 Stunden nach Schluss der Behandlung) einwirken konnte.

An der Kathode ist die Epithelschädigung diesmal geringer als in früheren Fällen, die Nekrose auf eine kleinere Stelle beschränkt; in grosser Ausdehnung ist das Epithel noch gut färbbar.

Gefässveränderungen sind an Anode und Kathode ungefähr gleich stark: starke Dilatation und pralle Füllung aller Gefässe, besonders der kleinen Venen sowohl im Corium wie tiefer über der Muskelschicht; an einigen Stellen auch ziemlich ausgebreitete Diapedese. Indes scheint die Stase in den Gefässen erst relativ spät eingetreten

und noch nicht hochgradig gewesen zu sein, so dass es nicht zur Thrombose gekommen ist; denn die Leukozytenauswanderung ist an Anode und Kathode sehr reichlich, kaum geringer als im unbehandelten Falle. Es findet sich übereinstimmend ein mässiges zirkumskriptes Infiltrat um den Faden und massenhafte diffuse Durchsetzung des lockern Bindegewebes über und unter der Hautmuskulatur mit Leukozyten.

Dagegen bestehen Unterschiede in bezug auf die Bakterienentwicklung. Diese ist am stärksten im unbehandelten Falle, etwas geringer als hier an der Anode; es findet sich eine massenhafte diffuse Überschwemmung des lockern Bindegewebes mit Bakterien. Bemerkenswert ist, dass überall dicht um den Faden, im Bereich des zirkumskripten dichten Leukozyteninfiltrats, Bakterien kaum mehr nachweisbar sind. Auffallend geringer ist die Bakterienentwicklung an der Kathode, wenigstens an der Oberfläche zwischen Epidermis und Hautmuskulatur. Unterhalb der letzteren findet sich allerdings in der Nähe des Fadens stärkere Bakterienentwicklung zwischen den lokkeren Bindegewebsmaschen. In dieser Tiefe ist ja auch eine Stromwirkung nicht mehr zu erwarten.

Oberhalb der Hautmuskelschicht aber ist an der Kathode jene ausgedehnte diffuse Bakterienwucherung über weite Strecken hin, welche man an der Anode und besonders im unbehandelten Falle findet, ausgeblieben; dagegen finden sich hier zahlreiche kleine Bakterienhäufchen zerstreut im Gewebe. Diese kleinen Kolonien von gut färbbaren, wohlerhaltenen Bakterien haben sich möglicherweise erst relativ spät, nach Aussetzen der Be-

handlung aus einzelnen noch nicht abgetöteten Bakterien entwickelt, während eine allgemeine Durchwucherung des Gewebes durch die Behandlung anscheinend verhindert werden konnte. Vielleicht fand zwar eine solche starke Wucherung statt, gleichzeitig aber auch eine reichlichere Phagozytose und Vernichtung der durch die Stromwirkung geschädigten Bakterien. Darauf weist wenigstens eine, reichlich mit Leukozyten infiltrierte Stelle an der Kathode hin, wo sich bei Gramm-Färbung sehr zahlreiche, eben noch sichtbare, ganz blassblau gefärbte Pünktchen nachweisen lassen, wahrscheinlich phagozytierte, in Auflösung begriffene Bakterien. — Bemerkenswert ist die Bakterienentwicklung an Anode und Kathode, in den Wandpartien der dilatierten, grösseren und kleineren Venen, besonders nahe unter der Haut, zweifellos eine Folge der Stase in diesen Gefässen. Auch diese Erscheinung ist an der Anode stärker als an der Kathode.

2. Versuch mit Jodnatrium-Wattebausch. Drei Kaninchen von gleichem Alter und Gewicht: Anode, Kathode, Kontrolle. Stromstärke 5 MA. Behandlungsdauer 7 Stunden ($^1/_2$12 bis $^1/_2$2; $^1/_2$3 bis $^1/_2$5; 5 bis [illegible] bis $^1/_2$9). Dazwischen Pausen zur Schonung des Gewebes; öfteres Wechseln der Wattebäusche. Am Schlusse der Behandlung an der Anode leichte Jodtinktion.

Das Anoden-Tier starb bereits nach 24 Stunden. Pneumokokken im Herzblut sehr zahlreich.

Das Kathoden-Tier ist am Abend des zweiten Tages, 32 Stunden nach der Infektion, moribund, zu welcher Zeit das Kontrolltier noch ziemlich munter war. Dieses zeigte aber während des zweiten Tages die bekannte erysipelartige Entzündung an der Fadenstelle, welche Erscheinung beim Kathoden-Tier ganz ausblieb; letzteres zeigte nur eine leichte livide Färbung der Haut, wahrschein-

lich eine Folge der venösen Stase, verursacht durch den Strom.

Beide Kaninchen werden am Abend des zweiten Tages getötet. Beim Kathoden-Tier zahlreiche, beim Kontrolltier wenige Pneumokokken im Herzblut.

Dass in diesem Falle das unbehandelte Kaninchen der Allgemeininfektion länger widerstand als die behandelten, führe ich zum Teil darauf zurück, dass es während der Behandlungsdauer nicht ebenso wie die behandelten Tiere aufgebunden gehalten wurde, im Gegensatz zum vorigen Falle; vielleicht aus diesem Grunde und wegen der Verwendung junger Tiere trat der allgemein schwächende Einfluss der langen Behandlung diesmal stärker in Erscheinung.

Die Epithelveränderungen sind ähnlich dem vorigen Fall. Der Einfluss auf die Gefässe ist an Anode und Kathode ungefähr gleich: Dilatation und pralle Füllung besonders der kleinen Venen und Kapillaren im Corium; an der Anode an einer Stelle ganz geringe Diapedese. Bemerkenswert ist auch die starke Gefässerweiterung (Arterien und Venen) im unbehandelten Fall als Zeichen der Entzündung.

Die Leukozyten verhalten sich auch ähnlich dem vorigen Fall. Überall mässiges zirkumskriptes Infiltrat um den Faden, aber reichliche diffuse Ausbreitung im lockern Bindegewebe. Letztere ist an der Kathode etwas stärker als an der Anode und im unbehandelten Falle.

In der Bakterienentwicklung bestehen grosse Unterschiede zwischen der Anode einerseits und der Kathode und unbehandeltem Kontrolltier andererseits. An der Anode hat eine sehr starke

Vermehrung der Pneumokokken diffus im lockern Bindegewebe stattgefunden. Oft ist das ganze Gesichtsfeld übersät mit Bakterien. An der Kathode viel geringere Entwicklung von Bakterien, stellenweise sind sie hier auch zahlreicher, aber dann oft ganz blass gefärbt, eben noch sichtbar. Zwischen Kontrollpräparat und Kathode besteht zwar in einzelnen Schnitten ein Unterschied, der aber nicht konstant ist; im grossen und ganzen ist die Bakterienentwicklung an der Kathode ein wenig geringer als im Kontrollpräparat.

Diese relativ geringe Bakterienentwicklung an der Kathode trotz hochgradiger allgemeiner Sepsis, sowie das Ausbleiben der erysipelartigen Entzündung, welche sich bei dem viel weniger schwer infizierten unbehandelten Tier zeigte, spricht für eine günstige lokale Wirkung der Behandlung, auf die allein es uns bei den Versuchen ankam.

ZUSAMMENFASSUNG.

Im allgemeinen entsprachen die mikroskopischen Befunde nicht den von uns gehegten Erwartungen bezüglich des Effektes der Behandlung. Insbesondere gelang der Nachweis, dass Jod, iontophoretisch eingeführt, therapeutische Wirkung ausübe, nur bei den Versuchen mit Pneumokokken, und auch hier nur zum Teil.

Beim Studium des Verhaltens der Staphylokokken fiel am meisten auf, dass dieselben sich durchgehends an der Anode schlechter entwickelten als an der Kathode. Zur Erklärung kann vielleicht die Tatsache herangezogen werden, dass die Staphylokokken eine zirkumskripte Entzündung

hervorriefen, und ihre Vermehrung eng lokalisiert vor sich ging. Für die Beeinflussung dieser einen Stelle sind möglicherweise nicht die wenigen gerade dahin gelangenden Ionen massgebend, sondern die von Jodlbauer betonte Reaktionsveränderung der Haut. Es ist nicht ausgeschlossen, dass die Staphylokokken an der Anode wegen der dort erfolgenden Anhäufung von Säure schlechter sich entwickeln, während sie, entsprechend dem ihnen zusagenderen alkalischen Nährboden, an der Kathode gut gedeihen können. Für letzteres spricht der Umstand, dass an der Kathode die Bakterienentwicklung in den Versuchen mit Staphylokokken immer stärker war als an der Kontrollstelle.

Abgesehen von dem ersten Versuch, bei dem wegen ausgebliebener Phagozytose die Bakterienentwicklung an beiden Polen enorm begünstigt war (aber auch hierbei geringere Entwicklung an der Anode), finden wir, im Vergleich zur Kontrollstelle, die Bakterienentwicklung an der Anode bei *NaCl*-Lösung (Versuch 3) nicht beeinflusst, bei *JK*-Lösung (Versuch 2) deutlich herabgemindert. Diese Verschiedenheit würde eher wieder für den verschiedenen Einfluss der Ionen *Na* bezw. *K* sprechen und nicht dafür, dass allein die Reaktionsänderung der Haut das Wesentliche ist. Zur Entscheidung dieser Fragen bedürfte es indes noch vieler Versuche, wie überhaupt die Klarstellung der komplizierten Vorgänge bei der Iontophorese und ein abschliessendes Urteil über den therapeutischen Wert derselben im engen Rahmen dieser Arbeit nicht mög-

lich war; das muss späteren umfassenderen Versuchen vorbehalten bleiben.

Im Gegensatz zum Verhalten der Staphylokokken sehen wir, dass die Pneumokokken sich an der Kathode schlechter entwickeln als an der Anode, und dies Verhalten möchte ich allerdings dem Jod zuschreiben. Da die Pneumokokken eine diffuse Entzündung hervorrufen und sich dabei weit im Gewebe verbreiten, ist es nicht unwahrscheinlich, dass unter diesen Umständen das überallhin ins Gewebe eindringende Jod-Ion besser zur Wirkung kommt. Es kann sich bei dieser Therapie natürlich nur um eine Unterstützung der natürlichen Hilfskräfte des Körpers handeln.

Es wäre ja möglich, dass das in grosser Verdünnung eingeführte Jod stimulierend auf die Leukozyten wirkt; für Jodkali wenigstens haben Neisser und Guerrini[13]) nachgewiesen, dass es in grosser Verdünnung stimulierende Kraft hat.

Dass aber diese therapeutische Wirkung der Jod-Ionen wahrscheinlich nur für bestimmte Prozesse (diffuse Zellgewebsentzündung) benützt werden kann, dafür sprechen die negativen Resultate bei den Versuchen mit Staphylokokken.

Zum Schlusse möchte ich noch kurz berichten, dass es mir durch das gütige Entgegenkommen von Herrn Generalarzt Professor Dr. Herzog möglich war, an zwei Fällen von Erysipel bei Kindern die iontophoretische Therapie zu versuchen. Herrn Professor Dr. Herzog sei auch an dieser Stelle hierfür besonderer Dank ausgesprochen.

Da die Einführung von Jod-Ionen nur bei den Versuchen mit Pneumokokken, die eine diffuse Zellgewebsentzündung verursachen, von günstiger Wirkung war, schien mir zur Erprobung dieser Therapie das Erysipel am geeignetsten, da sich hierbei die erregenden Streptokokken ebenfalls diffus in und unter dem Epithel ausbreiten, und da bei der ganz oberflächlichen Lage des Entzündungsherdes die Vorbedingungen für eine therapeutische Wirkung günstig sind.

Beide Fälle — Kinder von ca. $1^1/_2$—2 Jahren — kamen im Anfang des Jahres 1910 in Behandlung der chirurgischen Abteilung der Universitäts-Kinderklinik. Beide Fälle waren ziemlich gleichartig, ausgebreitetes Erysipel des Oberschenkels übergreifend auf den Unterschenkel, bezw. Erysipel des Armes übergreifend auf Schulter und Rücken. Da sie in gleicher Weise behandelt wurden mit demselben Resultat, seien sie zusammen besprochen.

Natürlich mussten Haut- und Gefässschädigungen unbedingt vermieden werden; es kam daher nur eine milde Behandlung in Frage zur Unterstützung der natürlichen Hilfskräfte des Körpers. Es wurde viermal — mit grösseren Zwischenpausen — je $^1/_2$ Stunde lang von der Kathode aus Jod eingeführt in der Weise, dass die zirka flachhandgrosse Elektrode an der Grenze des Erysipels auch noch einen Teil der gesunden Haut überdeckte, um so vielleicht auch ein Fortschreiten zu verhindern. Die Kathode wurde mit einprozentigem Jodnatrium-Wattebausch versehen, die indifferente, mit Brunnenwasser getränkte Anode

an einer gesunden Hautstelle aufgesetzt. Bei 5 MA Stromstärke und langsamer Öffnung des Stromes gelang die Durchführung der Behandlung leicht ohne Beunruhigung der Kinder. Die Elektroden wurden mit der Hand auf der Haut festgehalten. Am Abend des Eintrittstages und am folgenden Morgen, Mittag und Abend wurde so je $^1/_2$ Stunde lang behandelt und dann der Erfolg abgewartet. Am Schluss der Behandlung war die Rötung der erkrankten Haut etwas livider, auch die gesunde Haut zeigte im Bereich der Kathode die gleiche Färbung. Schon am nächsten (dritten) Tag zeigte sich ein deutlicher Unterschied gegen die helle entzündliche Rötung der unbehandelten Stellen. Es bestand noch deutlich livide Rötung, doch kam schon an einigen kleinen Stellen die normale Hautfarbe zum Vorschein. Am folgenden (vierten) Tage war die Rötung ziemlich geschwunden, und die Behandlungsstelle zeigte fast normale Hautbeschaffenheit, während die entzündlichen Erscheinungen im übrigen Bereich des Erysipels, das sich übrigens nach keiner Seite hin weiter ausbreitete, noch weitere zwei Tage anhielten. Am auffallendsten war, dass die Haut im Bereich der Behandlungsstelle sehr schnell wieder ihre normale zarte und elastische Beschaffenheit annahm, und die Desquamation hier vollständig ausblieb, während im ganzen übrigen Bereich die Haut sich nach Ablauf des Erysipels in grossen Lamellen abschälte.

Dieser günstige Erfolg berechtigt wohl zu der Erwartung, dass die iontophoretische Einführung von Jod, nach weiterer Ausarbeitung der Methode

und Dosierung, sich als ein einfaches und wirksames Mittel zur Bekämpfung des Erysipels bewähren dürfte.

Es ist mir am Ende dieser Arbeit eine angenehme Pflicht, Herrn Professor von Tappeiner für die Anregung zu dieser Arbeit und die durch die Mittel des Instituts reichlich gewährte Hilfe, ebenso Herrn Professor Jodlbauer für die vielseitige Anregung und Unterstützung mit Rat und Tat, meinen tiefgefühlten Dank auszusprechen.

Literaturangabe.

1. Pettersson, Über die Bedeutung der Leukozyten f. d. Immunität. Zentralbl. f. Bakteriologie Bd. 45.
2. Gruber und Futaki, Über die Resistenz gegen Milzbrand und Über die Herkunft der milzbrandfeindlichen Stoffe. Münchn. med. Woch. 1907, No. 6.
3. Schneider Dr. Rud., Die bakterizide und hämolytische Wirkung der tierischen Gewebsflüssigkeiten und ihre Beziehungen zu den Leukozyten. Archiv für Hygiene Bd. 60, 1/2, 1909.
4. Rolly Dr. Fr. und Dr. Meltzer, Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung der Hyperthermie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 94, 3/4, 1908.
5. Müller E. und Jochmann, Über proteolytische Fermentwirkungen der Leukozyten. Münchn. med. Woch. 1906, No. 31.
6. Müller E. und Peiser, Neue Gesichtspunkte für die Behandlung eitriger Prozesse. Münchn. med. Woch. Bd. 55, 1908, No. 17.
7. Frankenhäuser, Die physiologischen Grundlagen und die Technik der Elektrotherapie. Stuttg. 1906.
8. Leduc, Die Ionen- oder elektrolytische Therapie. Leipzig 1905.
9. Jamada und A. Jodlbauer, Über das Resorptionsvermögen der Haut usw. Arch. de Pharmacodynamie 19, III/IV, 1909.
10. Müller G. J., Beitrag zur Therapie der akuten und chronischen Urethralblennorrhoe. Dtsch. med. Woch. Bd. 34, 1908, No. 49.

11. Schatzkij, Die Wirkung des konstanten Stromes auf die Lebenstätigkeit der Mikroben. Zeitschr. f. Elektr. 1905, pag. 65.
12. Krüger Dr. S., Über den Einfluss des konstanten elektrischen Stromes auf Wachstum und Virulenz der Bakterien. Zeitschr. f. klin. Med. XXII, 1893.
13. Neisser M. und Guerrini, Über Opsonine und Leukostimulantien. Arb. a. d. kgl. Inst. f. exper. Ther. IV, 1908.

Lebenslauf.

Johannes Molenaar wurde geboren am 9. März 1882 zu Landau i. d. Pfalz. Er besuchte das dortige Gymnasium, später nach der Übersiedlung nach München das kgl. Maxgymnasium daselbst. Nach Erlangung des Einjährigen-Zeugnisses erlernte er den Buchhandel bei J. F. Lehmanns med. Buchhandlung und J. F. Lehmanns Verlag in München. Vom Jahre 1900 bis 1903 war er als Buchhandlungsgehilfe in Heidelberg, Lübeck und Leipzig tätig, zuletzt als buchhändlerischer Hilfsarbeiter an der Universitätsbibliothek in Heidelberg.

Mit Genehmigung des kgl. Staatsministeriums legte er im Jahre 1904 die Absolutorialprüfung an dem kgl. Ludwigsgymnasium zu München als Privatstudierender ab. Darauf widmete er sich dem Studium der Medizin an den Universitäten zu München und Kiel, dann wieder in München, wo er im Frühjahr 1907 die ärztliche Vorprüfung bestand. Nach einem folgenden Semester in Wien verbrachte er den Rest der Studienzeit wieder in München, wo er im Herbst 1909 die ärztliche Prüfung bestand.